

(51) Int.Cl.  
C07D213/61  
// C07D213/71

識別記号

F I  
C07D213/61  
213/71

マークコード (参考)  
4C055

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全4頁)

(21)出願番号 特願平10-248037  
(22)出願日 平成10年9月2日(1998.9.2)

(71)出願人 000001085  
株式会社クラレ  
岡山県倉敷市酒津1621番地  
(72)発明者 桑山 知也  
岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内  
(72)発明者 浅沼 五朗  
岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内  
F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA05 BA06 BA46  
CA02 CA39 DA01 FA03 FA31  
FA37

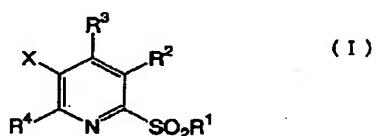
## (54)【発明の名称】5-ハロゲノ-2-置換ピリジンの製造方法

## (57)【要約】

【課題】 5-ハロゲノ-2-置換ピリジンを、温和な条件下に収率よく、工業的に有利に製造する方法を提供する。

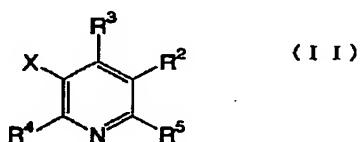
【解決手段】一般式(I)

【化1】



(式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表し、R²、R³およびR⁴は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示される5-ハロゲノ-2-スルホニルピリジン誘導体をアルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤と反応させることを特徴とする一般式 (II)

【化2】

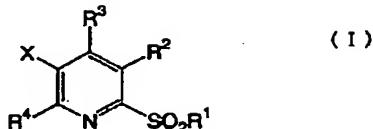


(式中、R²、R³、R⁴およびXは前記定義の通りであり、R⁵は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基を表す。)で示される5-ハロゲノ-2-置換ピリジンの製造方法。

## 【特許請求の範囲】

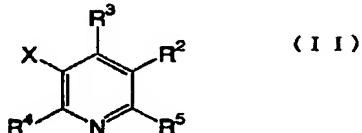
## 【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてよいアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は水素原子または置換基を有していてよいアルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示される5-ハロゲノ-2-スルホニルビリジン誘導体をアルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤と反応させることを特徴とする一般式(I)

【化2】



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびXは前記定義の通りであり、R<sup>5</sup>は置換基を有していてよいアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基を表す。)で示される5-ハロゲノ-2-置換ビリジンの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、5-ハロゲノ-2-置換ビリジンの製造方法に関する。本発明により製造される5-ハロゲノ-2-置換ビリジンは、医薬及び農薬の合成中間体として有用な化合物である。例えば5-プロモ-2-メチルビリジンは、血圧上昇抑制物質(アンジオテンシンII)レセプター拮抗薬の合成中間体として有用である(バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters], 1994年、4巻、99~104頁参照)。また、5-クロロ-2-メチルビリジンは、殺虫剤および殺菌剤の合成中間体として有用である(特開平8-295663号参照)。

## 【0002】

【従来の技術】5-ハロゲノ-2-置換ビリジン、例えば5-プロモ-2-メチルビリジンを製造する方法としては、①2-ピコリンを分子状臭素によって塩化アルミニウムの存在下に直接臭素化する方法(バイオオーガニック アンド メディシナルケミストリー レターズ[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters], 1994年、4巻、99~104頁参照)、②3-プロモビリジン-N-オキシドをMeldrum's Acid(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン)と反応させたのち加水分解して5-プロモ-2-ビリジニル酢酸

へ誘導し、さらに脱炭酸反応させることによりメチル基を導入する方法(テトラヘドロン[Tetrahedron], 1997年、8257~8268頁参照)などが知られている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、前述①の方法は、臭素化反応においてビリジン環の3位が臭素化された異性体が44%の割合で副生し、5-プロモ-2-メチルビリジンの収率は25%と低い。一方、②の方法も、3-プロモビリジン-N-オキシドをMeldrum's Acidと反応させる際、異性体の副生が避けられず、5-プロモ-2-メチルビリジンの収率は13%と低い。したがって、これらの方法は工業的に有利な製造方法とは言い難い。

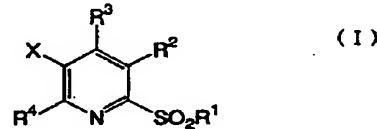
【0004】しかしして、本発明の目的は、5-ハロゲノ-2-置換ビリジンを収率よく、工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、上記の目的は、一般式(I)

## 【0006】

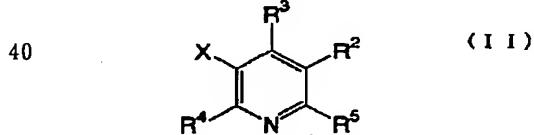
## 【化3】



【0007】(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてよいアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は水素原子または置換基を有していてよいアルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示される5-ハロゲノ-2-スルホニルビリジン誘導体(以下、5-ハロゲノ-2-スルホニルビリジン(III)と略記する。)をアルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤と反応させることを特徴とする一般式(II)

## 【0008】

## 【化4】



【0009】(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびXは前記定義の通りであり、R<sup>5</sup>は置換基を有していてよいアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基を表す。)で示される5-ハロゲノ-2-置換ビリジン(以下、5-ハロゲノ-2-置換ビリジン(II)と略記する。)の製造方法を提供することによって達成される。

## 【発明の実施の形態】

【0010】上記一般式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が表すアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、 $t$ -エチル基などが挙げられる。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシル基； $t$ -ブチルジメチルシリルオキシ基、 $t$ -ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基などが挙げられる。 $R^1$ および $R^5$ が表すアリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、アラルキル基としては、例えばベンジル基、フェニル基などが挙げられる。これらのアリール基、アラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；水酸基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、 $t$ -エチル基、 $t$ -ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシル基； $t$ -ブチルジメチルシリルオキシ基、 $t$ -ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基；フェニル基、パラメトキシフェニル基などのアリール基などが挙げられる。

【0011】 $R^5$ が表すアルケニル基としてはビニル基などが挙げられる。このアルケニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；水酸基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソブロピル基、ブチル基、イソブチル基、 $t$ -エチル基、 $t$ -ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシル基； $t$ -ブチルジメチルシリルオキシ基、 $t$ -ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基；フェニル基、パラメトキシフェニル基などのアリール基などが挙げられる。また、 $X$ が表すハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

【0012】反応は通常、溶媒の存在下に行われる。使用する溶媒は、反応に悪影響を与えない限り特に限定されるものではなく、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、石油エーテルなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソブロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジブチルエーテルなどのエーテルなどを使用することができる。これらの溶媒は1種類を単独で用いてもよいし2種類以上を混合して用いてもよい。溶媒の使用量は5-ハロゲノ-2-スルホニルビリジン(I)に対して5~50重量倍の

範囲が好ましい。

【0013】アルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤としては、例えばメチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムプロミド、エチルマグネシウムクロリド、ブチルマグネシウムプロミドなどのアルキルマグネシウム化合物；ビニルマグネシウムクロリド、ブテニルマグネシウムプロミドなどのアルケニルマグネシウム化合物；フェニルマグネシウムクロリド、フェニルマグネシウムプロミドなどのアリールマグネシウム化合物；ベンジルマグネシウムクロリドなどのアラルキルマグネシウム化合物；メチルリチウム、エチルリチウムなどのアルキルリチウム化合物；フェニルリチウムなどのアリールリチウム化合物などが挙げられる。これらのアルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤の使用量は、5-ハロゲノ-2-スルホニルビリジン(I) 1モルに対して0.1~1.0モル当量の範囲が好ましく、5-ハロゲノ-2-置換ビリジン(II)を収率よく得る観点からは、5-ハロゲノ-2-スルホニルビリジン(I) 1モルに対して1~2モル当量用いるのがより好ましい。

【0014】反応は、窒素などの不活性ガス雰囲気下で5-ハロゲノ-2-スルホニルビリジン(I)を溶媒に溶解し、得られた溶液にアルキル化剤、アルケニル化剤、アリール化剤またはアラルキル化剤を添加して行うことが好ましい。反応温度は、-30~70℃の範囲が好ましく、-30~30℃の範囲がより好ましい。

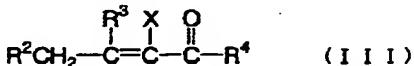
【0015】反応温度が-30℃よりも低い場合、反応速度が著しく低下し、生産性が低下する傾向にある。また、反応温度が70℃よりも高い場合、原料である5-ハロゲノ-2-スルホニルビリジン(I)のビリジン環に結合したハロゲン原子が置換された副生成物が生成し、5-ハロゲノ-2-置換ビリジン(II)の選択性を低下させる原因となり易い。

【0016】このようにして得られた5-ハロゲノ-2-置換ビリジン(II)は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で加水分解後、酢酸エチル、トルエン、ヘキサンのような溶媒で抽出し、水洗後濃縮し、得られる粗生成物を必要に応じて再結晶、蒸留、クロマトグラフィ、昇華などの操作に付すことにより精製することができる。

【0017】なお、原料である5-ハロゲノ-2-スルホニルビリジン(I)は、下記一般式(III)

【0018】

【化5】



【0019】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $X$ は前記定義の通りである。)で示される $\alpha$ -ハロゲノ- $\alpha$ 、 $\beta$ -

不饱和カルボニル化合物を、下記一般式 (IV)

【0020】

【化6】



(IV)

【0021】 (式中、R'は前記定義の通りである。) で示されるスルホニルシアニド類と反応させることにより、容易に製造することができる。

【0022】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

【0023】参考例1

温度計、マグネチックスター、ディーンシューター型水分定量受器、冷却管を装備した内容積50m1の3口フラスコに2-プロモ-2-ブテナール14.9g(10.0mmol)、ベンゼンスルホニルシアニド8.35g(50.0mmol)を入れ、溶媒としてトルエン15m1およびブタノール1.5m1を加え、統いてホウ酸トリプチル1.30g(5.65mmol)を添加した後、窒素雰囲気下として内温121℃にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら7時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸分をロータリーエバポレーターで濃縮し、氷浴にて冷却して結晶を析出させた。この結晶をグラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン10m1で洗浄後、真空ポンプで2時間真空乾燥し、無色の結晶として5-プロモ-2-ベンゼンスルホニルビリジン14.4gを得た(純度98%、ベンゼンスルホニルシアニド基準の収率:95%)。

【0024】実施例1

温度計、マグネチックスターを装備し、窒素雰囲気下とした内容積30m1の3口フラスコに、5-プロモ-2-ベンゼンスルホニルビリジン1.47g(4.93mmol)、溶媒としてテトラヒドロフラン10m1を添加した後、この溶液を-25℃にて攪拌しながら、1mol/Lメチルマグネシウムプロミド(テトラヒドロフラン溶液)6.0m1(6.0mmol)を反応液の温度を-25~-20℃に保ちながら30分間で滴下した。同温度にて2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液10m1を加え、酢酸エチル10m1で3回抽出した。抽出液を合わせてロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の油状物質として、下記の物性を有する5-クロロ-2-メチルビリジン2.42gを得た(純度99%、収率95%)。

【0025】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm) δ: 2.51(s, 3

H), 7.06(d, 1H, J=8.4Hz), 7.68(dd, 1H, J=2.5Hz, 8.4Hz), 8.55(d, 1H, J=2.5Hz)

融点: 32~33℃

【0026】実施例2

1mol/Lメチルマグネシウムプロミド(テトラヒドロフラン溶液)6.0m1(6.0mmol)の代わりに、3mol/Lメチルマグネシウムクロリド(テトラヒドロフラン溶液)2.0m1(6.0mmol)を用いた以外は実施例1と同様の方法で反応および後処理を行い、白色結晶として5-プロモ-2-メチルビリジン0.69gを得た(純度98%、収率90%)。

【0027】実施例3

温度計、マグネチックスターを装備し、窒素雰囲気下とした内容積50m1の3口フラスコに、5-クロロ-2-ベンゼンスルホニルビリジン5.01g(19.8mmol)、溶媒としてテトラヒドロフラン20m1を添加した後、この溶液を5℃にて攪拌しながら、3mol/Lメチルマグネシウムクロリド(テトラヒドロフラン溶液)7.0m1(21.0mmol)を反応液の温度を5℃に保ちながら30分間で滴下した。同温度にて1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液10m1を加え、酢酸エチル20m1で3回抽出した。抽出液を合わせてロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の油状物質として、下記の物性を有する5-クロロ-2-メチルビリジン2.42gを得た(純度99%、収率95%)。

【0028】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(270MHz,

CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm) δ: 2.53(s, 3H), 7.10(d, 1H, J=8.2Hz), 7.54(dd, 1H, J=2.5Hz, 8.2Hz), 8.45(d, 1H, J=2.5Hz)

【0029】実施例4

3mol/Lメチルマグネシウムクロリド(テトラヒドロフラン溶液)7.0m1(21.0mmol)の代わりに、1mol/Lメチルマグネシウムプロミド(テトラヒドロフラン溶液)20.0m1(20.0mmol)を用いた以外は実施例3と同様の方法で反応および後処理を行い、淡黄色の油状物質として、5-クロロ-2-メチルビリジン2.46gを得た(純度99%、収率96%)。

【0030】

【発明の効果】5-ハロゲノ-2-置換ビリジンを、温和な条件下に収率よく、工業的に有利に製造し得る方法が提供される。